Arterielle Hypertonie Bönisch

Leitlinien:

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft basierend auf Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) (oder Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: www.akdae.de)

Folgen einer länger bestehenden Hypertonie?

Wandverdickung arterieller und arteriolärer Gefäße
(Hypertrophie + Hyperplasie glatter Muskelzellen; Kollagensynthese↑)
→Atherosklerose→Apoplex, KHK, Myokardinfarkt/ACS, Herzinsuffizienz (diastol), Niereninsuffizienz

Symptomatik der Hypertonie: morgendlicher Kopfschmerz (Hinterkopf), Schlafstörungen, Schwindel, Nervosität, Herzklopfen, Belastungsdyspnoe.

Prävalenz: 10-50 % der Gesamtbevölkerung; Häufigkeit steigt mit dem Alter deutlich an (insbesondere isol. systol H.)

Beeinflußbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie?

Rauchen, überhöhter Alkoholgenuß, erhöhte NaCl-Zufuhr, Übergewicht, körperliche Inaktivität
(Vermeidung = nichtmedikamentöse Maßnahme bei bestehender Hypertonie)

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren/Begleiterkrankungen?

Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus

Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen

Schweregrad/Stadien-Einteilung?

Bewertung	systolisch (mm Hg)	diastolisch (mm Hg)
optimaler Blutdruck	< 120	< 80
normaler Blutdruck	120–129	80–84
hoch-normaler Blutdruck	130–139	85–89
milde Hypertonie (Stufe 1)	140–159	90–99
mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160–179	100–109
schwere Hypertonie (Stufe 3)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Diagnostik: Wenn Hochdruck gesichert, sind Ziele der weiteren Diagnostik:

1. Schwere und Dauer des Hochdrucks
2. Hochdruckfolgen und kardiovaskuläre Komplikationen
3. Hochdruckursache a) primäre (= essentielle H.) od. sekundäre Form ?
   b) medikamentös bedingt ?
4. Zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Schlafapnoe)
5. Prognostisch/therapeutisch relevante Begleit-Erkrankungen

Metaanalyse (Ettehard et al. Lancet 2015) und SPRINT*-Studie (Wright et al. NEJM 2015) zeigen *SPRINT = **S**ystolic blood **PR**essure **IN**tervention

Reduktion des Relativen Risikos (RRR) verschiedener Hochdruckkomplikationen pro 10 mm Hg-Senkung

Daher Zielwerte senken auf <130 mm

Neue ESH Leitlinie (2018)

1) Die Mehrzahl der Hypertoniker soll erst ab einem Blutdruck von 140/90 mm Hg medikamentös behandelt werden,

2) Wie zuvor differenziert sie zwischen einem optimalen Blutdruckbereich (<120/80 mm Hg), einem normalen (120-129/80-84 mm Hg) und einem hochnormalen (130-139/85-89 mm Hg).

3) Therapieziel ist es, den Blutdruck in den Normalbereich also unter 130/80 mm Hg zu senken.

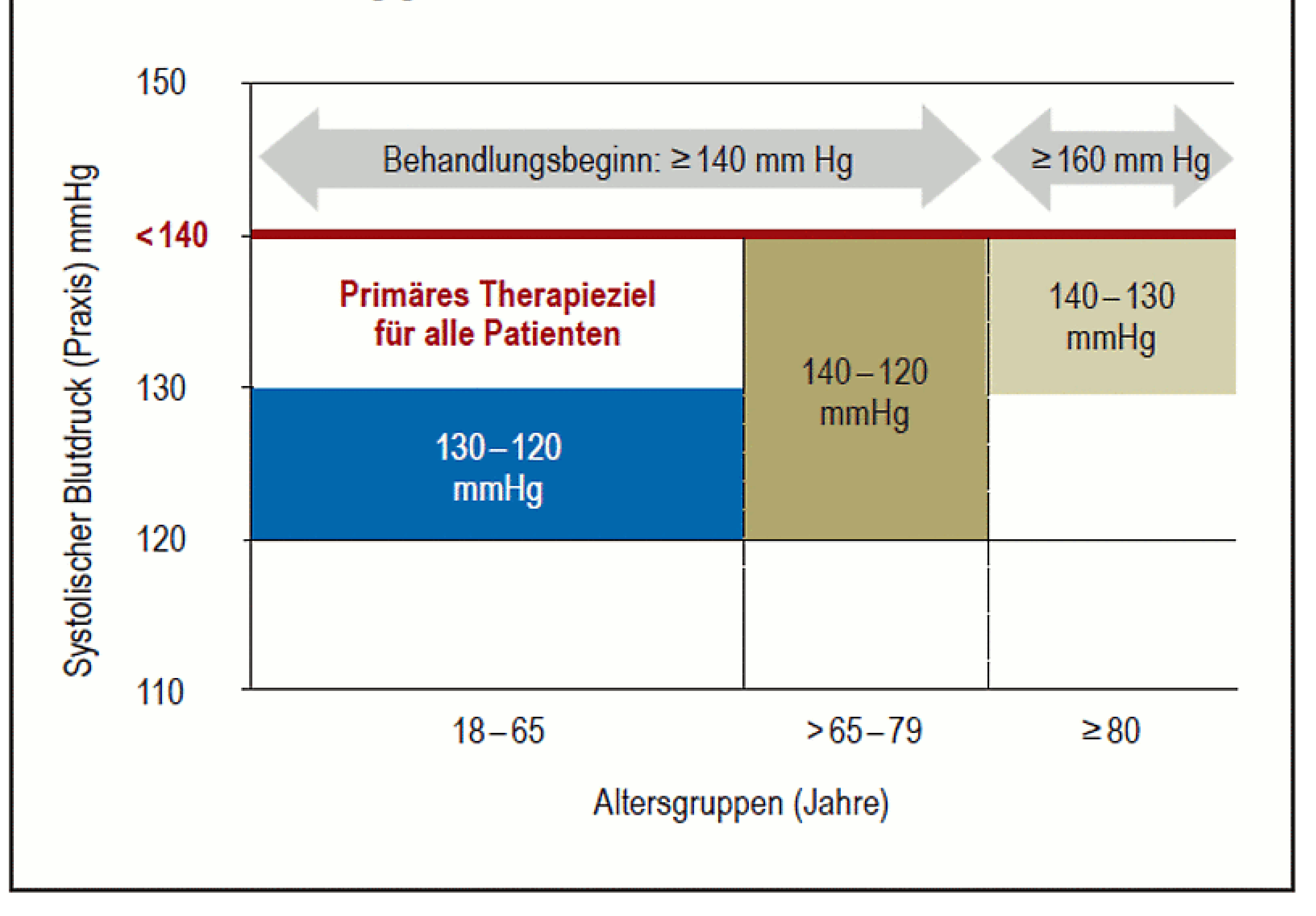
4) Die medikamentöse Therapie soll primär als 2-fach-Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Kalziumantagonist oder Thiaziddiuretikum erfolgen.

Die Monotherapie hat als Erstlinientherapie ausgedient.

Williams et al. (2018): Guidelines of the ESC/ESH, in press, European Heart Journal / Journal of Hypertension

GRAFIK 1

Grenzwerte zum Beginn einer medikamentösen Therapie, primäres generelles Therapieziel (< 140 mm Hg) und anzustrebender Zielbereich des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit vom Alter in der ESH/ESC-Leitlinie 2018.



GRAFIK 2

Schema der medikamentösen Hypertoniebehandlung in der Europäischen Leitlinie 2018. Beginn mit einer fixen 2-fach-Kombination bei der Mehrzahl der Patienten. Eine Monotherapie sollte nur erwogen werden bei Patienten mit Grad-1-Hypertonie und niedrigem kardiovaskulären Risiko und bei Patienten ≥80 Jahre oder auch generell bei gebrechlichen Patienten (3).

1 Tabl	**Initiale Therapie** 2-fach-Kombination	**ACE-H oder ARB + CA oder Diuretikum**
1 Tabl	**2. Stufe** 3-fach-Kombination	**ACE-H oder ARB + CA + Diuretikum**
2 Tabl	**3.Stufe** 3-fach-Kombination + Spironolacton oder anderes Medikament	**Resistente Hypertonie** Zusätzlich: Spironolacton oder anderes Diuretikum, α-Blocker oder β-Blocker

ACE-H = ACE-Hemmer, ARB = Angiotensin Rezeptorblocker, CA = Calciumantagonist

Einteilung der Hypertonieformen bezüglich ihrer Ursachen

1. Essentielle Hypertonie (Ursache unklar): 85 - 90%
2. Sekundäre Hypertonie: 10 - 15%

a) Renale Hypertonie (8-12%)
- Glomerulonephritis
- Pyelonephritis
- Analgetika-Niere (früher v.a. Phenazetin)
- Zystenniere
- seltene Nierenparenchymerkrankungen

b) Renovaskuläre Hypertonie (ca. 1%)
- Nierenarterienstenose
- Nierenarterienaneurisma
- Niereninfarkt

c) endokrine Hypertonie (ca. 1-2%)
- Phäochromozytom und andere Catecholamine-produzierende Tumoren
- Überproduktion von Mineralokortikoiden (z.-B. Conn-Syndrom)
- Cushing-Syndrom

d) Aortenisthmusstenose (sehr selten)

Medikamente, die eine Hypertonie induzieren können:

- NSAR (Nicht-Steroidale Antirheumatika)
- Glucocorticosteroide
- andere Immunnsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin)
- Mineralocorticosteroide
- Psychostimulantien (‚Appetitzügler')
- Anabolika, EPO, Cocain
- MAO-Hemmer, Bromocriptin
- Ovulationshemmer

Genussmittel, die eine Hypertonie auslösen können:

- übermäßiger Verzehr von Lakritze

Ziele der antihypertensiven Therapie:

- Vermeidung von Hochdruck-Komplikationen
- Rückbildung von Zielorganschäden

Blutdruck-Zielwerte:

Senkung des Blutdrucks (unter Ruhebedingungen) auf folgende Werte (mm Hg):

	systolisch	diastolisch
	< 130	< 80
aber bei Diabetikern und bei chron. Niereninsuffizienz (Proteinurie < 1 g/Tag) oder bei chron. Niereninsuffizienz mit Proteinurie > 1 g/Tag	120	<75 (bis 70)
In der Schwangerschaft: etwa	< 160*	< 110*

*** es gibt keine Leitlinie hierzu!**

ACE-Inhibitoren (und AT1-Antagonisten) sind die Mittel der ersten Wahl, um das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz zu verhindern.

Erstmals wird in einer Hypertonie-Leitlinie eine Blutdruck-Grenze definiert, unter welche der Praxis-Blutdruck nicht gesenkt werden sollte: 120/70 mm Hg

Blutdruckzielwerte Praxisblutdruck (systolisch in mmHg)	Hypertonie	+Diabetes	+chronische Nierenkrankheit	+KHK	+Schlaganfall/TIA	Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)
18–65 Jahre	130 oder niedriger (*wenn toleriert*) NICHT < 120	130 oder niedriger (*wenn toleriert*) NICHT < 120	130–139 (*wenn toleriert*)	130 oder niedriger (*wenn toleriert*) NICHT < 120	130 oder niedriger (*wenn toleriert*) NICHT < 120	< 80 bis 70
65–79 Jahre	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	< 80 bis 70
≥ 80 Jahre	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	130–139 *(wenn toleriert)*	< 80 bis 70
Diastolisches Blutdruckziel (mmHg)	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	< 80 bis 70	

Arterieller Blutdruck (RR) = Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und totalem peripheren arteriellen Widerstand (TPW)

RR = HZV x TPW

Angriffspunkte der Antihypertensiva:

- **Sympathicus (NA)**
- **Herz**
- **arterielle Gefäße**
- **Niere (Plasmavolumen)**
- **RAAS (Gefäßtonus, Wasser + Elektrolyte)**

Sympathicus:

zentral: α-Methyl-Dopa, Clonidin

v.a. peripher: Adrenozeptoren-Blocker:

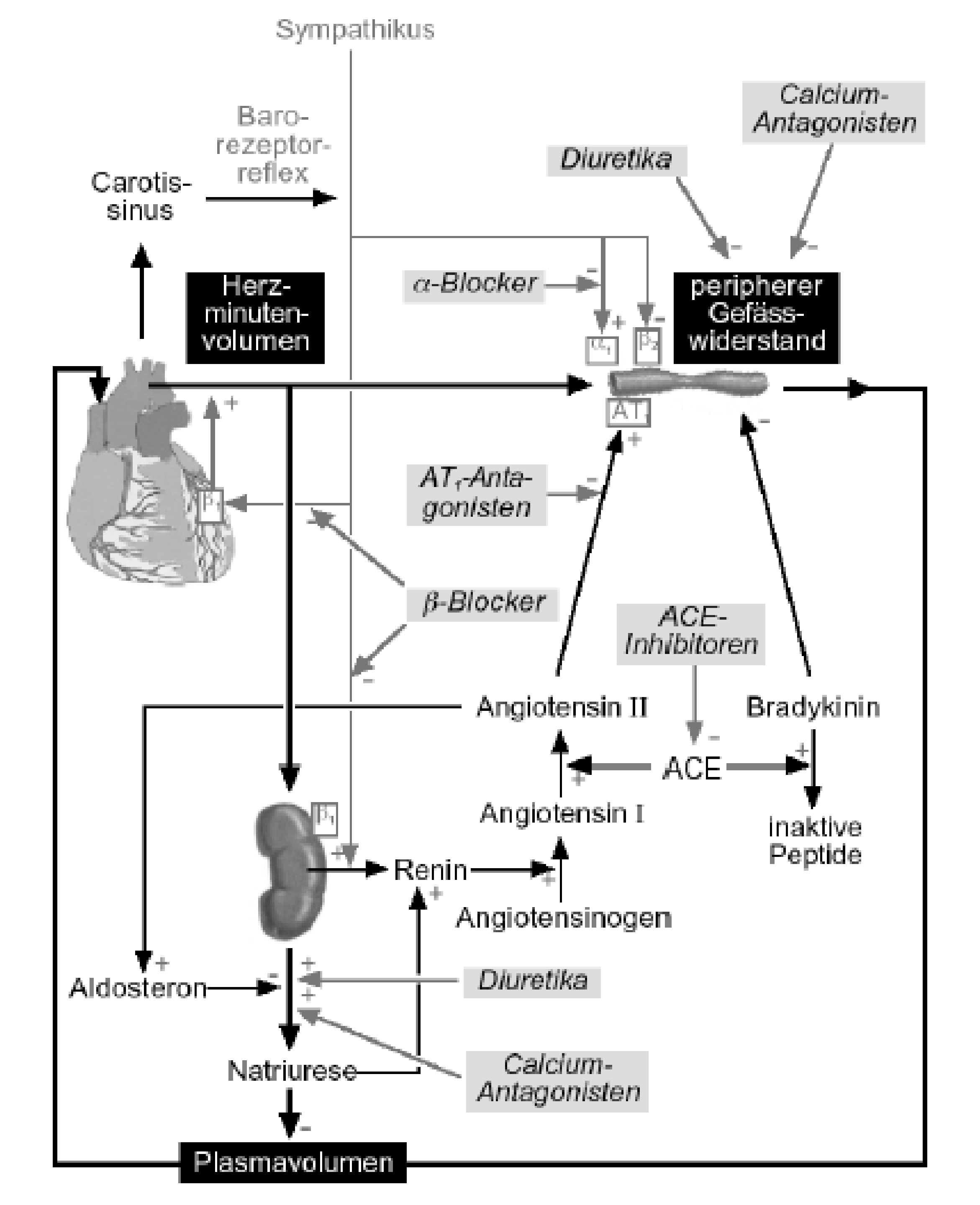
β1-Blocker (**Herz**, Niere [Renin]), α-Blocker (Blutgefäße)

Blutgefäße:

α-Blocker, ACE-H. + AT1-Blocker, Renin-Hemmer, Calciumkanal-Blocker, direkte Vasodilatatoren (Dihydralazin)

Niere:

Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, β1-Blocker



Sympathikus
Baro-
rezeptor-
reflex
Carotis-
sinus
Calcium-
Antagonisten
Diuretika
α-Blocker
peripherer
Gefäss-
widerstand
Herz-
minuten-
volumen
AT₁-Anta-
gonisten
β-Blocker
ACE-
Inhibitoren
Angiotensin II
Bradykinin
ACE
Angiotensin I
inaktive
Peptide
Renin
Angiotensinogen
Aldosteron
Diuretika
Calcium-
Antagonisten
Natriurese
Plasmavolumen

Nichtmedikamentöse Maßnahmen!

- **Senkung des Blutdrucks**
  - **- Gewichtsreduktion bei Übergewicht**
  - **- Sport (dynamisches Ausdauertraining;** 3x wöchentl. >30 min**)**
  - **- Kochsalzreduktion (auf ca. 5 g/Tag)**
  - **- Alkoholreduktion (auf < 30 g/Tag)**

- **Prävention von Folgeerkrankungen**
  - **- Einstellen des Rauchens**
  - **- Cholesterin-senkende Ernährung**
  - **- gesundheitsfördernde Ernährung**

Pharmakotherapie

A) Antihypertensiva der 1. Wahl:

- **Diuretika**
- **β-Blocker (β-Adrenozeptor-Antagonisten)**
- **Calciumkanalblocker (Calciumantagonisten)**
- **ACE-Hemmer**
- **AT1-R-Blocker (AT1-Rezeptor-Antagonisten)**

B) Antihypertensiva der 2. bzw. 3. Wahl

(Reserveantihypertensiva):

- **α-Blocker (α-Adrenozeptor-Antagonisten)**
- **Antisympathotonika: α_2-Rezeptor-Agonisten (z.B. Clonidin,** α-Methyldopa**)**
- **Direkte Vasodilatatoren (z.B. Dihydralazin, Minoxidil)**

Prinzipien der Pharmako-Therapie:

Kombination aus 2 Substanzen der Gruppe A)
(z.B. ACE-Hemmer + Diuretikum oder + Kalziumantagonist), Dosiserhöhung, bei ungenügender Wirkung: Dreierkombination.

Erst danach zusätzlich Reserve-Antihypertensiva
Fixkombinationen sind bei Mehrfachkombinationen sinnvoll (Compliance↑)

Bei therapierefraktärer Hypertonie (nach Dreierkombination): Ursache abklären!

- nicht diagnostizierte sekundäre Hochdruckform?
- Dosierung ausreichend hoch?
- Compliance?
- Wirkabschwächung durch andere Medikamente (Steroide, orale Kontrazeptiva, nichtsteroidale Antirheumatika)
- Unfähigkeit der Lebensstiländerung? zu viel Alkohol?
- Gewichtszunahme?
- Schlafapnoe
- Flüssigkeitsüberladung wg. inadäquater Diuretika, progr. Niereninsuff., NaCl↑

-Therapieversuch mit: **Aldosteronantag**., Minoxidil + Schleifen-Diuretikum + ß-Blocker

- invasiv: renale Sympathikus-Denervation (Kathederablation)
  Barorezeptorstimulation (Kathederimplantation im Bereich der Carotisgabel)

Grundsätzliche Regeln :

-Gefahr unregelmäßiger Einnahme (Compliance)

-bei älteren Patienten: „**start low – go slow**“ (gilt für alle AM bei alten Patienten)

-Einnahme möglichst morgens (ist aber umstritten)

-Kombinations-Therapie reduziert NW und verbessert Compliance

-nach 1 Jahr Normotonie (unter Therapie) ist ein Auslassversuch gerechtfertigt (ausschleichend)

PATHWAY-2 –Studie*
Bei Therapie-Resistenz unter antihypertensiver Dreifachkombination:
Spironolacton (25 – 50 mg/d)
(unter Beachtung von Kontraindikationen und Risiken (Kontrollen des Serumkaliums; Beachtung antiandrogener und progestagener Effekte)

*** P**revention**A**nd **T**reatment of **H**ypertension **W**ith **A**lgorithm-basedtherap**Y**-2): Lancet 2015

Therapie der arteriellen Hypertonie = symptomatisch, oft lebenslang

Zahlreiche Studien (z.B. Framingham, HOT, HOPE, ALLHAT) belegen:
Pharmakotherapie des Hochdrucks senkt Morbidität + Mortalität

Hypertensiver Notfall (unterscheide hypertensive Krise!) **>180 oder >120**

Stark erhöhte Blutdruckwerte **mit** Folgeerscheinungen: Patient sofort in Klinik!
a) Hochdruckenzephalopathie (frische Blutungen + Papillenödem, klin. Symptome: Sehstörungen, Schwindel, Bewußtseinsstörungen, neurolog. Ausfälle)
b) Lungenödem
c) Angina pectoris (akutes Coronarsyndrom)
d) dissezierendes Aortenaneurisma
Bei a), b) und c) sollte Blutdruck nicht zu schnell und zu stark gesenkt werden, da die Organschädigung hierdurch verschlimmert werden kann.

A) Behandlung durch den Hausarzt/Notarzt:

a) 1,2 mg **Nitroglycerin** (**Glyceroltrinitrat**); [Nitrolingual Spray/forte Kaps.]
= Mittel d. Wahl bei Lungenödem, instab. Ang. pect. oder Myokardinfarkt
Wirkungseintritt innerhalb weniger Minuten; Wiederholung möglich
oder
b) oral 5 mg **Nifedipin** (Adalat SL) oder **Nitrendipin** (Bayotensin akut Lös.)
in schnell resorbierbarer Form; Wirkung in wenigen Minuten; wiederholbar
Kontraindiziert bei: **instabiler Angina pectoris** und **Myokardinfarkt**
c) 25 mg **Urapidil** i.v. (z.B. Ebrantil Inj. Lös.)
Wirkung nach ca. 10 Min.; wiederholbar; NW: Kopfschm., Palpitationen
d) 0,075 mg **Clonidin** (z.B. Catapresan Inj.-Lös.) langsam i.v.
Wirkung nach ca. 10 Min.; wiederholbar; NW: Sedation

Hypertensiver Notfall
B) Behandlung in der Klinik

Zunächst wie bei A)

Bei Vigilanzstör., unzureichernder Wirkung oder schnellem Wiederanstieg:

Dauerinfusionen mit:

- **Nitroglycerin**

oder alternativ mit

- **Clonidin, Dihydralazin, Urapidil**

Wenn keine Kontraindikation [z.B. Dehydratation], **stets zusätzlich**:
20-40 mg **Furosemid** i.v. (insbes. bei Niereninsuffizienz + Überwässerung)
Wenn Therapie unbefriedigend und/oder
wenn <u>Phäochromozytom</u> nicht ausgeschlossen:
- zunächst **Urapidil**

Bei gutem Ansprechen und <u>wenn Phäochromozytom nachgewiesen:</u>
Fortsetzung mit **Phenoxybenzamin** oder **Alpha-1-Blocker**
bei Tachykardie zusätzl. Beta-Blocker
Bei terminaler oder präterminaler Niereninsuffizienz: Hämodialyse
Mittel der letzten Wahl bei <u>Therapieresistenz</u>: Nitroprussid-Natrium i.v. (in USA)
Ende d. Blutdruckwirkung mit Infusionsende; cave Cyanid-Vergiftung*

*Gegenmaßnahme: Natriumthiosulfat i.v. (Rhodanase: CN→SCN) bzw. bei schwerer Intox. i.v.-Gabe des Methämoblobinbildners 4-DMAP (oder Hydroxycobalamin (Cyanokit®))

Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft

(häufig erst bei Werten >160/110)

erlaubt:

1) α-Methyldopa (z.B. Presinol)
2) ß1-selektive ß-Blocker (z.B. Metoprolol)
3) Hydralazin oder **Dihydralazin** (Nepresol) **Dihydralazin** kann als Akuttherapie zur Blutdrucksenkung **bei Präeklampsie** eingesetzt werden

bei hypertensiver Krise:

Urapidil (Ebrantil i.v.) [Einsatz obwohl «off label»]
Dihydralazin (Nepresol i.v.)
Diazoxid (Hypertonalum i.v.)

Ungünstig (relative Kontraindikation):

Diuretika (Verminderung der Plazenta-Perfusion)
Ausnahme:
bei Lungenödem, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz (→Schleifen-Diuretika)

Absolute Kontraindikation:

ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kirene
Clonidin
Diltiazem (andere Calcium-Antagonisten ?)

Antihypertensiva bei bestimmten Patientengruppen/Begleiterkrankungen

KHK

Beta-Blocker (ß1-selektive) bevorzugen;
wenn ß-Blocker kontraindiziert: Calcium-Antagonisten
CAVE: bei instabiler Angina pectoris sind Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ („Dipine“ z.B. Nifedipin) kontraindiziert

Nach Myokardinfarkt

ACE-Hemmer und **β-Blocker** bevorzugen;
CAVE: innerhalb der ersten vier Wochen nach Infarkt sind Dihydropyridin-Calciumantagonisten kontraindiziert

Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer und **Diuretika** bevorzugen.
β-Blocker (**Carvedilol**, **Bisoprolol** oder **Metoprolol)** additiv zu einer Basistherapie (ACE-H., Diuretika, Digitalis); in niedriger Dosis beginnen
Cave: Calciumantagonisten, α-Blocker

Nierenerkrankung (isolierte Proteinurie und/oder Nierensuffizienz)

ACE-Hemmer/AT1-Blocker (= nephroprotektive Wirkung)
unter Kontrolle von Kreatinin und Kalium
ACE-H. in Kombination mit Calcium-Antagon. oder Diuretika

Diabetes mellitus

ACE-Hemmer und **AT1-Blocker** bevorzugen
als Kombinationspartner: Calcium-Antagonisten
Bei Typ II Diabetes: stets Orientierung an kardiovaskul. Begleiterkrank.
Blutdruckwerte von 120/75 mm Hg anstreben

Benigne Prostatahyperplasie

Alpha1-Blocker (z.B. Doxazosin) günstig (aber nicht bei Herzinsuffizienz)

Obstruktive Atemwegserkrankungen

keine Empfehlung; aber Beta-Blocker = kontraindiziert

Dyslipoproteinämie

Keine Therapie-Empfehlungen aber:
ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten = neutral
Diuretika und Beta-Blocker eher ungünstig (dosisabhängig)

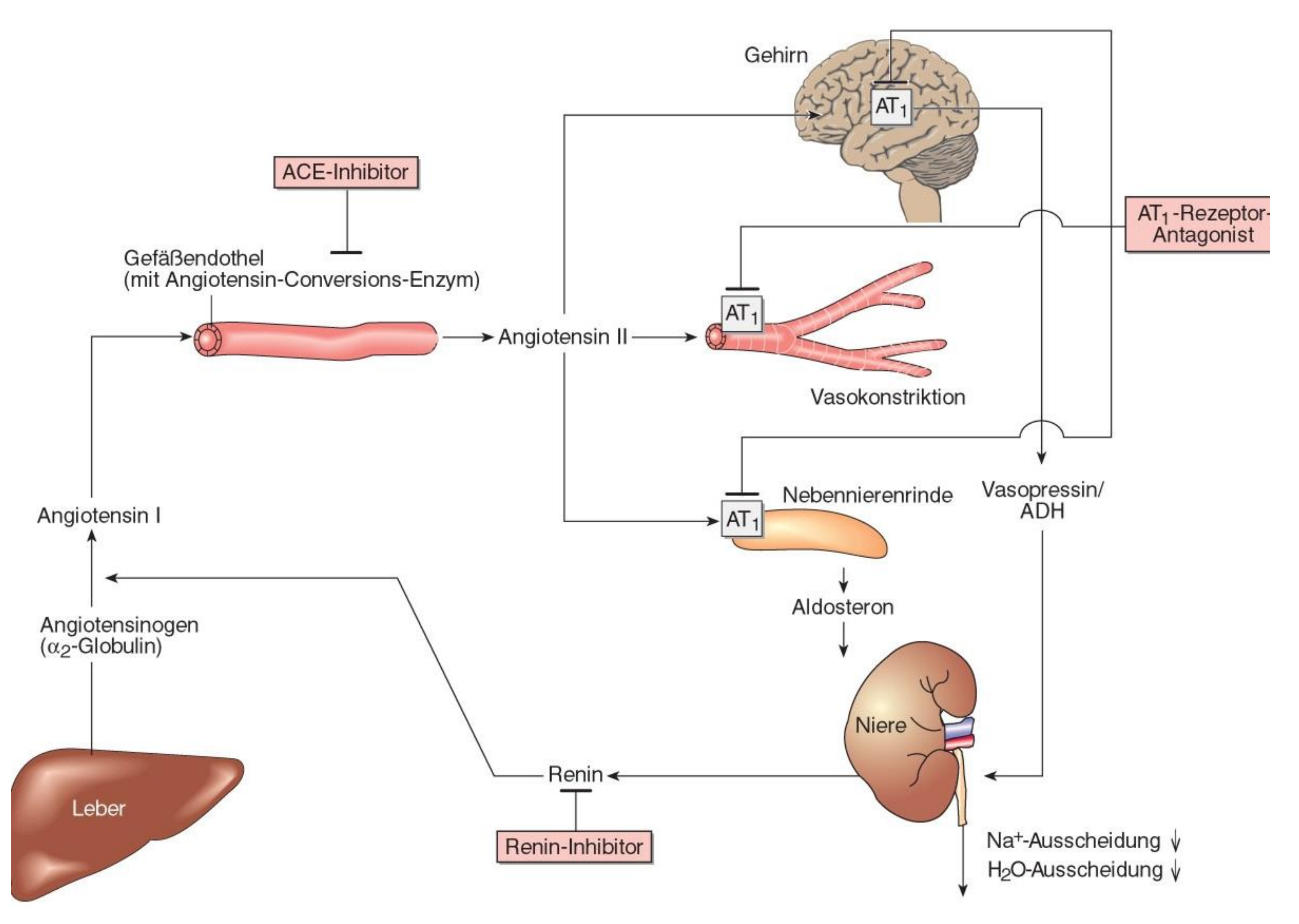
Ältere Patienten

≥ 80 Jahren: Therapiebeginn erst ab systol. 160 mm Hg (Ziel <140/90)

- Ausmaß der anzustrebenden Blutdrucksenkung ist stark vom allgemeinen Gesundheitszustand abhängig
- bei isoliert systol. Hypertonie: Calcium-Antagonisten
- wegen erhöhter Neigung zu orthostat. Blutdruckabfall auch Messung im Stehen
- Blutdrucksenkung langsam! „**start low, go slow**“ !

ACE-Hemmer (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer)

Direkt+schnell wirksam, kein Prodrug: **Captopril** (Lopirin), **Lisinopril** (Acerbon); restlichen = Prodrugs: **Enalapril** (Pres), **Fosinopril** (Fosinorm), **Ramipril** (Vesdil) etc.



ACE-Hemmer blockieren auch Abbau von Bradykinin wodurch Bradykininspiegel erhöht wird!

ACE-Hemmer hemmen a) ACE (Angiotensin-Conversionsenzym) und
b) gleichzeitig auch den Abbau von Bradykinin
zu unwirksamen Abbauprodukten
Folge: Bradykinin↑: →Husten, Angioödem

ACE-Hemmer (= die am häufigsten eingesetzten Antihypertensiva):

Stark wirksam bei Diuretika-Vorbehandlung + chron. Herzmuskelinsuffizienz
→ einschleichende Dosierung ("first dose effect")
Bradykinin trägt z.T. zur blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt
Dilatation von Venolen + Arteriolen: Vor- + Nachlastsenkung
protektiv bei Nephropathien (Proteinurie bei Diabetes mell.)

NW - **trockener Reizhusten (ca. 10%)** Bradykinin! [Codein = unwirksam]
- immunolog. Reaktionen: **angioneurotisches Ödem (<1%)**
cave: hereditäres angioneurotisches Ödem (Schwell. Kopfbereich!)
- selten: Geschmacksveränderungen, Exantheme

KI: **- beidseitige Nierenarterienstenose**
- Schwangerschaft

WW: COX-Hemmer (NSAR): → verminderte Blutdruck-Senkung
K^+-sparende Diuretika, Spironolacton: → **Hyperkaliämie**!

Weitere Indikationen:

- Herzinsuffizienz

AT1-Blocker (AT1-Rezeptor-Antagoninsten) „Sartane“

LOSARTAN (Lorzaar) + dessen aktiver Metabolit;
EPROSARTAN (Teveten), IRBESARTAN (Aprovel),
CANDESARTAN (Atacand), VALSARTAN (Diovan)
TELMISARTAN (Micardis; lange t/2 [>20h]; hepatobiliäre Ausscheid.!) etc.

Eigenschaften vergleichbar mit denen der ACE-Hemmer!

Vorteile: **- praktisch kein Hustenreiz,**
- deutlich seltener angioneurotische Ödeme

Indikation: Hypertonie
Herzinsuffizienz: aber nur Losartan, Valsartan, Candesartan
diabetische Nephropathie: **nur** Losartan

NW +WW + KI: wie ACE-Hemmer (aber siehe Vorteile oben)

Klinischer Einsatz meist nur bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit

Calciumantagonisten (Calciumkanalblocker)

a) Verapamil/Diltiazem-Typ:

Verapamil (Isoptin ret., 120-480 mg/d)**, Gallopamil** (Procorum ret.,100-200 mg/d)
Diltiazem (Dilzem retard, 180-360 mg/d)

b) Dihydropyridine („Dipine“) :

1. Generation: **Nifedipin** (Adalat retard; 20-60 mg/d) [aber im Notfall: Adalat SL]
2./3. Generation = noch gefäßselektiver: **Nitrendipin** (10-40 mg/d), **Amlodipin** (5-10 mg/d), **Felodipin** (2,5-10 mg/d); neuer: **Lercanidipin** [Carmen](10-20 mg/d)

Wirkmechanismus: Blockade spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle (L-Typ)

- **nicht selektiv (Herz + Gefäße)**: **Verapamil/Diltiazem**-Typ
- **bevorzugt bzw. selektiv Gefäße**: **Dihydropyridine („Dipine“)**

Wirkungen: Dilatation arter. + venöser Gefäße (RR↓, preload + afterload↓),
Coronarien (→KHK); Verapamil/Diltiazem: neg. chrono- u. dromotrop
→Verapamil, Gallopamil, Diltiazem = Antiarrhytmika

Indikationen: Hypertonie (isol. syst.), **KHK**; Verapamil-Typ: tachykarde Rhythmusstör.

NW (vor allem zu Beginn):
Dihydropyridine: Knöchelödeme, Gesichtsrötung ("flush"), Benommenheit,
Schwindel; Kopfschmerzen, Reflextachykardie, Hautreaktionen
Verapamil+Diltiazem: Bradykardie, AV-Block., GIT (Verapamil: Obstipation)

KI: - Dihydropyridine: bei instabiler Angina pect. und bis 4 Wo. nach Myokardinfarkt
- Verapamil/Diltiazem: AV-Block II. oder III.Grad , "sick sinus syndrom",
Kombination mit Beta-Blockern: Dihydropyridine = ja, Verapamil/Diltiazem = nein

PK/WW: hoher "First-pass-Effekt„; Dosisanpass. bei Leber-/Niereninsuffizienz
Plasmaspiegel erhöht durch Grapefruitsaft, Cimetidin: Verapamil

DIURETIKA (Saluretika [werden tubulär sezerniert])

Thiazid-Diuretika („low ceiling“; frühdistaler Tubulus; Na^+/Cl^-Transp. ca.10% Na^+)**:**

Hydrochlorothiazid [HCT] (Esidrix) [25-75 mg/Tag]
Chlorthalidon (Hygroton) [50-100 mg jeden 2.-3. Tag]
Mefrusid (Baycaron) [25-50 mg/Tag]
Xipamid (Aquaphor; 10-40 mg); **Indapamid** (Natrilix) 2,5 mg) (= stärkstes)

Hemmen Na^+/Cl-Transporter im frühdistalen Tubulus (kontroll. ca. 10% renales Na^+)
-große therapeutische Breite, - saluretisch + schwach vasodilatierend (K^+-Kanal-Öffnung; daher auch Hemmung der Insulin-Sekretion), -preload + afterload↓
Mittel der Wahl bei älteren Patienten (+ Herzinsuffizienz)

Weniger gut geeignet: HCT bei aktinischer Keratose ; alle Thiazide bei Diabetes, Fettstoffwechselstör., Gicht, Niereninsuffiz.(unwirksam ab GFR<30ml/min)

Bei Niereninsuffizienz (GFR↓): → Wechsel auf **Schleifendiuretika** („high ceiling“):

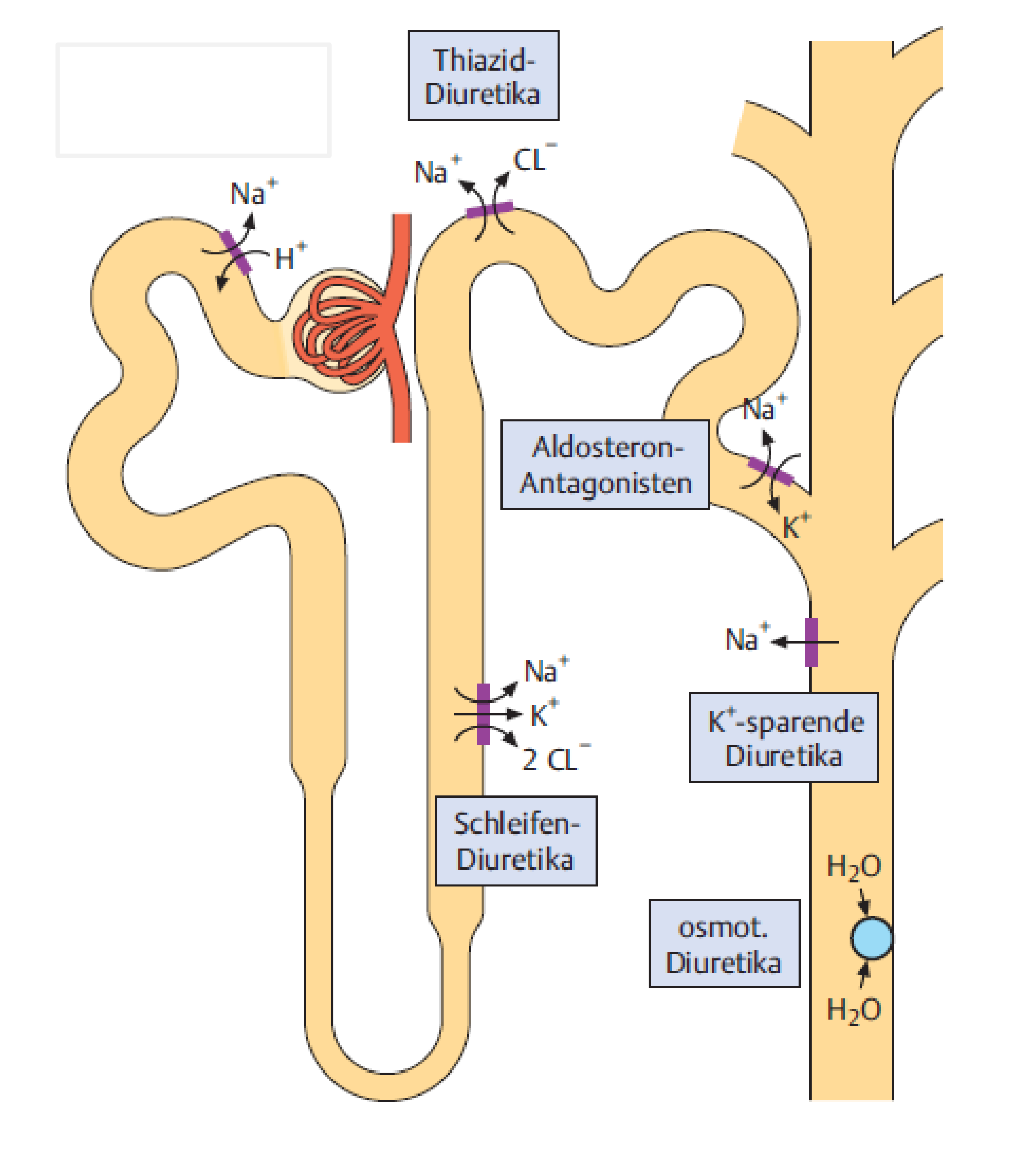
Furosemid (Lasix; 20-80 mg/d), Torasemid (Torem; 2,5-5 mg/d)
Steigern Nierendurchblutung (über Prostacyclin), senken Vorlast

Weitere Indikationen: Ödeme, Furosemid bei Lungenödem, Herzinsuffizienz

NW: **Hypokaliämie** daher häufig kombiniert mit K^+-sparenden Diuretika
fixe Kombin.: HCT + Triamteren (Dytide H), oder + Amilorid (Moduretik mite)
oder Kombination mit ACE-Hemmer oder AT1-Blocker

Hyponatriämie, Hypomagnesämie, **Hypercalcämie,** Hyperurikämie, Hyperglykämie
tendenziell: Gesamt-Triglyzeride↑ (LDL↑, HDL↓) und Glucosetoleranz↓

WW: Lithium und Hyponatriämie: erhöht Li-Intoxikation!



Thiazid-Diuretika
Na+
CL−
Na+
H+
Aldosteron-Antagonisten
Na+
K+
Na+
K+-sparende Diuretika
Na+
K+
2 CL−
Schleifen-Diuretika
H2O
osmot. Diuretika
H2O

ß-Blocker (ß-Adrenozeptor-Antagonisten)

Nicht-selektiv (+ zusätzlich):
Propranolol (Dociton)
Pindolol (Visken) +ISA
Carvedilol (Dilatrend)+α1-Blocker
Celiprolol (Selectol) + " +ß2-Agonist

Relativ β1-selektiv:
Metoprolol (Beloc); β1/β2 =20:1
Atenolol (Tenormin) β1/β2 =35/1
Bisoprolol (Concor) β1/β2 =75/1
Nebivolol (Nebilet): + Vasodil. via NO

Wirkungen: HZV↓, Renin↓ → Plasma-Volumen↓

Indikationen: Hypertonie, Angina pectoris, tachykarde Rhythmusstörungen, Thyreotoxikose , Migräneprophylaxe, lokal Glaukom, Herzinsuffizienz

Anwendung bei Hypertonie:
v.a. jüngere Patienten; bei tachykarden Rhythmusstör. (= Antiarrhythmikum), RR-Anstieg bei psych. Belast. Weniger gut geeignet: bei Diabetes mellitus

Kontraindikationen (KI), NW, WW:

KI: Absolut: unbehandelte Herzinsuffizienz (bei chron. Herzinsuff. aber indiziert)
AV-Block II. und III.-Grades
obstruktive Atemwegserkrankungen (Asthma)
Relativ: arterielle Verschlußkrankheiten (gilt nicht für Celiprolol, Nebivolol)

NW: **Bradykardie**!; Müdigkeit, Antriebsschwäche, Schwindel, Kopfschmerz;
Potenzstör. ; Alpträume; u.U. Depression = Grund zum Absetzen!

Cave: - **Maskierung hypoglykämischer Zustände** (Insulin-abh. Diabetiker)
- **Therapie nicht plötzlich absetzen** (wg ß1-Hochregulation)
- **nicht kombin. mit Verapamil/Gallopamil, Diltiazem** (u.U.→ AV-Block)

Kirene **Renin-Inhibitoren**

Einzige Substanz: **ALISKIREN** (Rasilez; 150-300 mg/d)

Indikation: essentielle Hypertonie (sonst keine weitere)

(nicht zugelassen zur Behandl. diabet. Nephropathie!)

NW: -Diarrhoe, Hautausschlag, Angioödem (selten)

WW: Hyperkaliämie bei Gabe von

ACE-Hemmer/AT1-Blockern, K^+-sparende Diuretika

KI: wie ACE-Hemmer und AT1-Blocker

Teuer (patentgeschützt), kein Vorteil gegenüber ACE-Hemmern !

Gruppe	Vorteil / einsetzen bei	Nachteil / nicht einsetzen bei
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz	Hypokaliämie, Hyperurikämie, Diabetes, metabolischem Syndrom
Beta-Blocker	Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen	Asthma bronchiale, AV-Block II oder III, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom
Calciumantagonisten	Stabile Angina pectoris	AV-Block (Nicht-Dihydropyridine), Ödeme (Dihydropyridine), Instabile Angina pectoris, Akuter Herzinfarkt (erste vier Wochen)
ACE-Inhibitoren	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarterienstenosen
AT1-Antagonisten	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie, Unverträglichkeit von ACE-Inhibitoren	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarterienstenosen

Sonstige Antihypertensiva (z.B. bei Therapieresistenz)

α_1-Blocker z.B. **Doxazosin**, **Terazosin**

NW: Orthostatische Dysregulation (10%), Rhinitis (3%)

Zusätzl. Indikation: Therapie der Prostata-Hyperplasie (z.B. Alfuzosin [Urion])

In ALLHAT-Studie: doppelt so viel Herzinsuffizienz wie unter Chlorthalidon

zentrale α_2-Agonisten (Antisympathotonika): Clonidin, Moxonidin

Anwendung: Eventuell in Dreier- oder Viererkombination, i.v. bei hypertensiver Krise

NW: Mundtrockenheit, Sedierung

Zusätzl. Indikation: Behandlung der Heroin-Entzugssymptomatik

Cave: plötzl. Absetzen verusacht ausgeprägtes Rebound-Phänomen!

Direkte Vasodilatatoren: Minoxidil (= K^+-Kanalöffner)

Nur in Kombination mit einem Diuretikum!

Bei Therapieresistenz anderer Antihypertensiva

NW: Hypertrichose (Hirsutismus bei Frauen)

Mineralocorticoid(Aldosteron)-Rezeptor-Antagonist: Spironolacton

NW: Hyperkaliämie, bei prämenopausalen Frauen: Regelstörungen; bei Männern jeden Alters: Potenzstörungen und Mastodynie/Gynäkomastie

Eplerenon: Weniger NW als Spironolacton